


ESTER WITH A VASO-DILATING SPASMOLYTIC AND HYPOLIPEMIANT ACTION

Patent number: DE2406849
Publication date: 1974-09-19
Inventor: MASSAROLI GIANGIACOMO DR
Applicant: POLI IND CHIMICA SPA
Classification:
- **international:** **C07D213/80; C07D213/00; (IPC1-7): C07D31/36**
- **europaean:** C07D213/80C3
Application number: DE19742406849 19740213
Priority number(s): IT19730021498 19730312

Also published as:

 NL7402866 (A)
GB1409990 (A)
FR2221130 (A1)
ES421834 (A)
CH585717 (A5)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for DE2406849

Abstract of corresponding document: **GB1409990**

1409990 Nicotinic acid ester POLI IN- DUSTRIA CHIMICA SpA 12 March 1974 [12 March 1973]
11060/74 Heading C2C The novel nicotinate of trans-3,3,5-trimethyl- cyclohexanol, and its non-toxic acid addition salts, are prepared by esterifying trans-3,3,5- trimethylcyclohexanol with a derivative of nicotinic acid, e.g. nicotinoyl chloride hydro- chloride, and optionally converting a resulting salt to the free base or vice versa. Pharmaceutical compositions having vaso- dilatory, spasmolytic and hyplipemiant activity comprise one of the above novel compounds as active ingredient.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

51

Int. Cl.:

C 07 d, 31/36

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 1/01

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2 406 849

Aktenzeichen: P 24 06 849.3

Anmeldetag: 13. Februar 1974

Offenlegungstag: 19. September 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 12. März 1973

33

Land: Italien

31

Aktenzeichen: 21498A-73

54

Bezeichnung: Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethylcyclohex-1-yl-ester, Verfahren zu seiner Herstellung und diesen Ester enthaltendes Arzneimittel

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Poli Industria Chimica S. p. A., Mailand (Italien)

Vertreter gem. § 16 PatG: Leinweber, H., Dipl.-Ing.; Zimmermann, H., Dipl.-Ing.;
Wengersky, A. Graf von, Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Massaroli, Giangiacomo, Dr., Mailand (Italien)

DT 2 406 849

Patentanwälte

Dipl.-Ing. Dr. h. c. F. Ser

Dipl.-Ing. Dr. h. c. F. Ser

Dipl.-Ing. Dr. h. c. F. Ser

8 München, Rosenau

Tel. 2603969

2406849

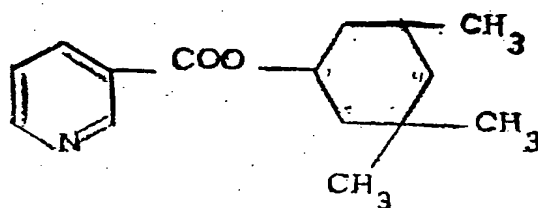
L.I/XI/

13. Feb. 1974

POLI INDUSTRIA CHIMICA S.p.A.
Piazza Agrippa 1, Mailand, Italien

Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethyl-cyclohex-1-yl-ester,
Verfahren zu seiner Herstellung und diesen Ester
enthaltendes Arzneimittel

Die Erfindung betrifft einen neuen Nicotinsäureester,
und zwar den Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethyl-cyclohex-
1-yl-ester der Formel



sowie dessen nichttoxische Salze mit anorganischen oder
organischen Säuren, ein Verfahren zur Herstellung dieser
Verbindungen sowie ein Arzneimittel, das den neuen Ester
oder seine Salze als Wirkstoffkomponente enthält, gegeb-

409838/1025

nenfalls in Kombination mit anderen üblichen Wirkstoffen, Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln, deren Zusammensetzung dem Galeniker geläufig ist.

Der neue Nicotinsäureester weist eine vasodilatatorische, eine spasmolytische und eine hypolipämische Wirkung auf.

Es sind einige Ester des Trimethylcyclohexanols mit vasodilatatorischer Wirkung bekannt. Der bekannteste dieser Ester ist der in der Humantherapie verwendete Mandelsäure-cis-3,3,5-trimethyl-cyclohexyl-ester. Diese Ester weisen jedoch nur eine durchschnittliche Aktivität auf und sind im allgemeinen auf eine vasodilatatorische Wirkung beschränkt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen neuen Ester des 3,3,5-Trimethylhexanols mit verstärkter Wirkung und breiterem Wirkungsspektrum sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung zu schaffen.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird erfindungsgemäss der eingangs genannte Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethyl-cyclohex-1-yl-ester vorgeschlagen.

Wie durch eingehende pharmakologische Untersuchungen bestätigt werden konnte, weisen die Nicotinsäureester des trans-3,3,5-Trimethylcyclohexanols gegenüber den bekannten Estern mit anderen Säuren, insbesondere gegenüber dem verbreitet verwendeten Mandelsäureester, eine wesentlich verstärkte Wirkung auf. Vollkommen unerwarteterweise konnte durch diese Versuche die selbst im Vergleich mit dem Nicotinsäureester des cis-3,3,5-Trimethylcyclohexanols überraschend hohe Wirksamkeit und

das verbreiterte Wirkungsspektrum des Nicotinsäureesters des trans-3,3,5-Trimethylcyclohexanols bestätigt werden.

Insbesondere weisen die trans-3,3,5-Trimethylcyclohexanol-Derivate eine hypolipämische Aktivität auf, die mit keinem der cis-3,3,5-Trimethylcyclohexanol-Derivate erzielt werden konnte.

Bei einer Reihe von Estern des trans-3,3,5-Trimethylcyclohexanols wurde eine hypolipämische Aktivität beobachtet, jedoch fällt auch hier der Nicotinsäureester des trans-3,3,5-Trimethylcyclohexanols mit seiner ausserordentlich hohen Wirksamkeit deutlich und weit aus dem Feld der anderen Ester heraus.

Der Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethyl-cyclohex-1-yl-ester gemäss der Erfindung kann durch Umsetzung von trans-3,3,5-Trimethylcyclohexanol mit einem aktiven Derivat der Nicotinsäure, insbesondere durch Umsetzen mit Nicotinsäurechloridhydrochlorid hergestellt werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Im übrigen kann die Veresterung in an sich bekannter Weise bewirkt werden.

Die Erfindung ist nachstehend anhand von Beispielen näher beschrieben.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 142 g (1 mol) trans-3,3,5-Trimethylcyclohexanol in 400 ml wasserfreiem Benzol, die auf 70 °C erwärmt worden war, werden 176 g (1 mol) Nicotinsäurechloridhydrochlorid portionsweise zugesetzt. Anschliessend wird 3 h lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen

wird das Hydrochlorid des Esters abfiltriert. Nach dem Umkristallisieren aus einem Athanol-Äther-Gemisch wird das Hydrochlorid in einer Menge von 227 g, entsprechend einer Ausbeute von 80 %, erhalten. Das so erhaltene Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethyl-cyclohex-1-yl-esterhydrochlorid schmilzt bei 155 - 157 °C.

Aus dem Hydrochlorid des Esters kann man die freie Base durch Behandeln mit wässriger Natronlauge bei 0 °C in Form einer weissen viskosen Flüssigkeit erhalten. Der freie Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethyl-cyclohex-1-yl-ester siedet bei einem Druck von 0,05 mm Hg bei 115 °C.

Beispiel 2

In diesem Beispiel ist die überlegene hypolipämische Wirksamkeit des Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethyl-cyclohex-1-yl-esters gegenüber dem gleichen cis-Ester beschrieben.

Männliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht im Bereich von 200 - 250 g wurden zur Erzeugung einer experimentellen Hyperlipämie endoperitoneal mit 5 ml/kg einer 10 %igen physiologischen Triton WR 1339-Lösung behandelt.

Die Wirkstoffe wurden unmittelbar nach der Verabreichung des Triton WR 1339 oral in Form einer 3,75 %igen Suspension in Carboxymethylcellulose verabreicht.

18 h nach der Behandlung wurden der Gesamtgehalt an Cholesterin, der Phospholipidgehalt und der Gehalt an Triglyceriden bestimmt.

Die erhaltenen Ergebnisse, die in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt sind, zeigen deutlich die überraschend hohe

7 APR 1974
2406849

1974 APR 11
409838/1025

- 5 -

hypolipämische Wirksamkeit des Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethyl-cyclohex-1-yl-esters gemäss der Abbildung ("trans-Ester") im Vergleich zu den entsprechenden cis-Ester und zum Mandelsäure-cis-3,3,5-trimethyl-cyclohexylester ("Mandel-cis-ester").

Tabelle 1

Wirt	geprüfter Stoff	Dosis (mg/kg)	Cholesterin ges. (mg ± stat. Fehler)	Phospholipide (lipidischer Phosphor) (mg ± stat. Fehler)	Triglyceride (mg ± stat. Fehler)
1339	(10 Tage Lsg.)	-	77 ± 0,23	3,12 ± 0,23	38,8 ± 5,0
5 ml/kg	-	-	241 ± 5,23	11,5 ± 0,39	1171 ± 35,3
"	trans-Ester	400	122 ± 11,65	4,71 ± 0,41	294,3 ± 32,2
"	cis-Ester	400	193 ± 13,6	3,6 ± 0,64	755,2 ± 77,2
"	Mandel-cis-ester	400	290 ± 12,35	10,2 ± 0,70	947,5 ± 94,3

409838/1025

ORIGINAL INSPECTED

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethyl-cyclohex-1-yl-ester.
2. Verfahren zur Herstellung von Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethyl-cyclohex-1-yl-ester, dadurch gekennzeichnet, dass man trans-3,3,5-Trimethyl-cyclohexanol mit einem aktivierten Nicotinsäurederivat verestert.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das trans-3,3,5-Trimethylcyclohexanol mit Nicotinsäurechloridhydrochlorid umsetzt.
4. Arzneimittel mit vasodilatatorischer, spasmolytischer und hypolipämischer Wirkung, enthaltend Nicotinsäure-trans-3,3,5-trimethyl-cyclohex-1-yl-ester als Wirkstoffkomponente neben üblichen Formulierungsmitteln.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.